

Aus dem Pharmakologischen Institut Erlangen
Direktor: Prof. Dr. Fritz Heim

**Beziehungen zwischen Funktion
und Stoffwechsel des Zentralnervensystems
nach Verabreichung von Reserpin¹⁾**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich - Alexander - Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt von

Walter Friedrich

aus Kempten

(D 29)

Dekan: Professor Dr. Fritz Heim

Referent: Professor Dr. Fritz Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 2. 59



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 8, 216—219 [1958]

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

Aus dem

Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen;

Direktor: Professor Dr. F. Heim

**Beziehungen zwischen Funktion
und Stoffwechsel des Zentralnervensystems
nach Verabreichung von Reserpin**

Von

Professor Dr. Fritz Heim, Dr. Fred Leuschner,
Dr. Hans-Jürgen Estler und Dr. W. Friedrich





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Reserpin erzeugt nach Bein; Bein, Gross, Tripod u. Meier; Plummer, Earl, Schneider, Trapold u. Barrett sowie Schneider u. Earl beim Warmblüter einen lang dauernden sedativ-hypnotischen Zustand, Blutdrucksenkung, Bradykardie, Miosis, Hemmung der Wärmeregulation und Zunahme der Peristaltik, im ganzen einen Symptomkomplex, der von W. R. Hess durch elektrische Reizung bestimmter Zwischenhirnareale ausgelöst werden konnte und von Weiskrantz u. Wilson bei Affen als Folge einer Schädigung des vorderen medialen Teiles des Temporallappens beobachtet wurde. Die zentral dämpfende Wirkung des Reserpins äußert sich z. B. bei der weißen Maus in einer Senkung der Motilität, der Körpertemperatur und des Sauerstoffverbrauches und in der Hemmung der durch Coffein, Cocain, Morphin und 1-Phenyl-2-methylaminopropan-HCl (Pervitin®) hervorgerufenen Steigerungen der Motilität und des Sauerstoffverbrauches (Tripod, Bein u. Meier sowie Heim). Im Gegensatz zu den Inhalationsnarkotica und Barbituraten geht der sedativ-hypnotische Zustand, wenn die Reserpin-Dosis gesteigert wird, nicht in vollständige Bewußtlosigkeit und Narkose über. Die Ansprechbarkeit auf äußere Weckreize bleibt immer erhalten. Miosis, Blutdrucksenkung und Bradykardie beruhen nicht auf Vagusreizung, sondern auf einer Senkung des zentralen Sympathicustonus.

Die depressive Wirkung des Reserpins besteht nach Beobachtungen von Weiskrantz u. Wilson, sowie Gangloff u. Monnier in einer Abnahme der Erregbarkeit bestimmter Koordinationszentren des cortico-diencephalen Systems. Änderungen des Elektroenzephalogramms im Sinne einer Hemmung der Arousal Reaktion, die schon durch geringe Barbiturat-Mengen erreicht werden, wurden von der Mehrzahl der Untersucher nach Reserpin nicht beobachtet (E. K. Killam u. K. F. Killam; Rinaldi u. Himwich, sowie Schneider u. Earl). Hierin unterscheidet sich Reserpin auch vom N-(3'-Dimethylaminopropyl)-3-chlor-phenothiazin (Megaphen®), das nach Befunden von Das, Dasgupta u. Werner; Dasgupta u. Werner, sowie Bente u. Itil über einen hemmenden Einfluß auf das aktivierende retikuläre System die Tätigkeit des thalamo-corticalen Systems herabsetzt.

Die Freisetzung von 5-Oxytryptamin und Noradrenalin im Gehirn durch Reserpin wurde von Brodie, Pletscher, Shore u. Silber sowie Holzbauer u. Vogt zuerst beschrieben und zur Erklärung seiner zentralen Wirkung herangezogen. Obwohl formale Ähnlichkeiten zwischen einzelnen Eigenschaften des Reserpins und des 5-Oxytryptamins bestehen (Shore, Silver u. Brodie) und die intraventrikuläre Injektion von Noradrenalin nach Befunden von Feldberg u. Sherwood ein der Reserpin-Wirkung ähnliches Symptomenbild hervorruft, ist es nach Bein (1956) zweifelhaft, ob die Wirkung des Reserpins auf das Zentralnervensystem (ZNS) mit der Freisetzung biologisch aktiver Amine teilweise oder ganz in Zusammenhang steht.

Wie oben mitgeteilt wurde, scheint sich der zentrale Wirkungsmechanismus des Reserpins von dem der Narkotica, der Barbiturate und des Megaphens zu unterscheiden. Doch läßt seine starke und lang anhaltende sedativ-hypnotische Wirkung, die mit mehreren für hypnotisch-narkotisch wirkende Stoffe charakteristischen Symptomen einhergeht, Änderungen im Energiestoffwechsel des ZNS, die denen während des künstlichen Schlafes und der Narkose ähnlich sind, erwarten. Die primäre Wirkung der Hypnotica und Narkotica auf die Funktion des ZNS wird von Schmidt sowie Hunter und Lowry in einer Hemmung der spezifischen Aktivität der Ganglienzellen des Gehirnes gesehen. Der daraus resultierende, verminderte Energiebedarf führt zur Abnahme des Aufbaus von Adenosintriphosphorsäure (ATP) und diese zur Einschränkung der Atmung. Zur Erhöhung des ATP-Gehaltes im Gehirn während der Narkose kommt es vermutlich deshalb, weil die Abnahme der Atmungskettenphosphorylierung geringer ist als die des ATP-Verbrauches (C. G. Schmidt; Hunter u. Lowry). Steigerung des ATP-, Kreatinphosphat- und Glykogen-Gehaltes und Senkungen des Sauerstoffverbrauches, der Milchsäurebildung und des Gehaltes an anorganischem Phosphat im Gehirn während der Narkose wurden von Stone; Richter u. Dawson; Palladine; McIwain sowie Albaum, Noell u. Chinn beobachtet. Letztere fanden unter Benutzung der von Slater angegebenen enzymatischen Methode der ATP-Bestimmung im Kaninchen-Hirn statt normal 34,3—65 mg^o/o nach 1,2 g/kg Urethan 61,2 bis 90,8 mg^o/o ATP. Dawson u. Richter, sowie Skvirskaia u. Silitsch haben mit Hilfe von radioaktivem Phosphat im Gehirn während der Narkose eine Senkung des Umsatzes der Ribonukleinsäuren, Phosphoproteide und Phospholipoide festgestellt. Nach Befunden von Döhning u. Gerlach führen Narkotica zwar zu einer weitgehenden Stabilisie-

rung der energiereichen Verbindungen, nicht dagegen zu einer Konzentrationszunahme im Gehirn.

Als Beitrag zur Frage, ob Reserpin, ähnlich wie die Hypnotica und Narkotica, dem Grad der Hemmung der Hirnfunktion entsprechende Änderungen des Gehaltes an energiereichen Estern im Gehirn hervorruft, haben wir an weißen Mäusen den Einfluß dieser Substanz auf den ATP-Gehalt und wegen der engen Wechselwirkungen zwischen ATP und Coenzym A auch auf die Coenzym-A-Aktivität des Gehirns untersucht. Zwischen ATP-Konzentration und Coenzym-A-Aktivität eines Organs bestehen deshalb direkte Beziehungen, weil Coenzym A in Form der aktivierten Essigsäure zur Überführung der Spaltprodukte der Glukose und Fettsäuren in den Citronensäurecyclus und damit zur oxydativen Energiegewinnung notwendig ist. Außerdem ist es durch Bildung des energiereichen Succinyl-Coenzym A direkt am ATP-Aufbau beteiligt. Andererseits wird ATP zur Bildung des Coenzym A aus seinen chemischen Vorstufen benötigt. Neben der Coenzym-A-Aktivität im Gehirn haben wir gleichzeitig die in Leber und Herzmuskel bestimmt. Vermutlich beeinflußt die sich über mehrere Tage hin erstreckende sedativ-hypnotische Reserpin-Wirkung Funktion und Energiestoffwechsel und damit auch den Coenzym-A-Gehalt dieser beiden Organe. Zur Beurteilung des jeweiligen Erregungsgrades des Zentralnervensystems wurden die in Verbindung mit den ATP- und Coenzym-A-Bestimmungen vorgenommenen Messungen von Motilität, Gesamtsauerstoffverbrauch, Rectaltemperatur, Körpergewicht und Nahrungsaufnahme herangezogen.

Methodik

Sie entspricht den in früheren Arbeiten (Heim u. Haas; Leuschner u. Estler sowie Heim, Leuschner u. Estler) beschriebenen Untersuchungsmethoden. Zu den Versuchen, die zwischen September 1956 und April 1957 durchgeführt wurden, mußten zwei Mäusestämme mit gegen Reserpin unterschiedlicher Empfindlichkeit verwendet werden.

Die ATP-Bestimmung erfolgte nach Leuschner u. Estler. Der Trichloressigsäureextrakt aus eingefrorenem Mäusegehirn wurde in Anlehnung an das Verfahren von Eggleston u. Hems papierchromatographisch aufgetrennt. Für die quantitative Erfassung des ATP eignet sich die Bestimmung des Phosphorgehaltes nicht. Mit großer Empfindlichkeit gelingt die ATP-Bestimmung dagegen mit einem Fermentsystem nach Feldberg u. Mann, das von diesen zur enzymatischen Azetylcholin-Synthese benutzt wurde. Dabei wird aktiviertes Acetat mit Hilfe einer Acetylase auf Cholin übertragen. Da die Bildung der aktivierten Essigsäure (Acetyl-Coenzym A) von ATP abhängig ist, läßt sich aus der enzymatisch gebildeten Azetylcholin-Menge der ATP-Gehalt des Ansatzes bestimmen. Die Verwendung von weißen Mäusen zu ATP-Bestimmungen im Gehirn hat den Vorteil, daß, wie bei keiner anderen Warmblüterspezies, bei Tötung mit flüssiger Luft das Einfrieren des ganzen Gehirns auf 0° innerhalb 12 sec erreicht wird.

Die Bestimmung des Coenzym A in Gehirn, Leber und Herzmuskel erfolgte nach der von Lynen modifizierten Methode von Kaplan u. Lipmann, die allerdings nicht ausschließt, daß bei der Bestimmung außer intaktem Coenzym A auch seine bio-

logischen Vorstufen mit erfaßt werden. Die Methode beruht auf der Bestimmung der von der Coenzym-A-Konzentration abhängigen, mit Hilfe eines Arylacetylase-haltigen Taubenleber-Fermentsystems acetylierten Sulfonamidmenge. Wegen der möglichen unterschiedlichen Fermentaktivitäten der Taubenleberextrakte muß für jede Fermentpräparation eine neue Eichkurve erstellt werden. Hierzu wurde von uns ein Präparat mit einem Gehalt von 75% reinem Coenzym A verwendet. Die Coenzym-A-Aktivitäten der untersuchten Organe (Hirn, Leber, Herzmuskel) werden in μg Coenzym-A-SH/g Frischgewebe angegeben.

Die Bestimmungen des Gewichts, des Futterverbrauches und der Rektaltemperatur erfolgten täglich zwischen 8 und 9 Uhr, die Messung des Sauerstoffverbrauches und der Motilität jeden zweiten Tag von 10 bis 13 Uhr. Aus den 3 h-Versuchen wurde jeweils der 1 h-Mittelwert des Sauerstoffverbrauches und der Motilität berechnet. Zu den ATP- und Coenzym-A-Bestimmungen wurden neben den für die eben genannten Messungen gebrauchten Tieren zusätzlich weitere Tiere des gleichen Stamms verwendet. Die Temperatur des Versuchsraums betrug 24°C . Als Reserpin-Präparate standen uns Serpasil® und Sedaraupin® zur Verfügung.

Versuchsergebnisse

Zu den in Abb. 1a u. 1b dargestellten Versuchen wurde ein gegen Reserpin empfindlicher Mäusestamm verwendet. Am ersten und dritten Versuchstag wurden je $1 \mu\text{g}$ Reserpin/g sc. verabreicht. Als Folge der schon nach der ersten Reserpin-Gabe eingetretenen Nahrungsverweigerung sinkt das Körpergewicht ab. Sauerstoffverbrauch und Motilität sind vermindert. Die verabreichte Reserpin-Menge ist noch nach 6 Ta-

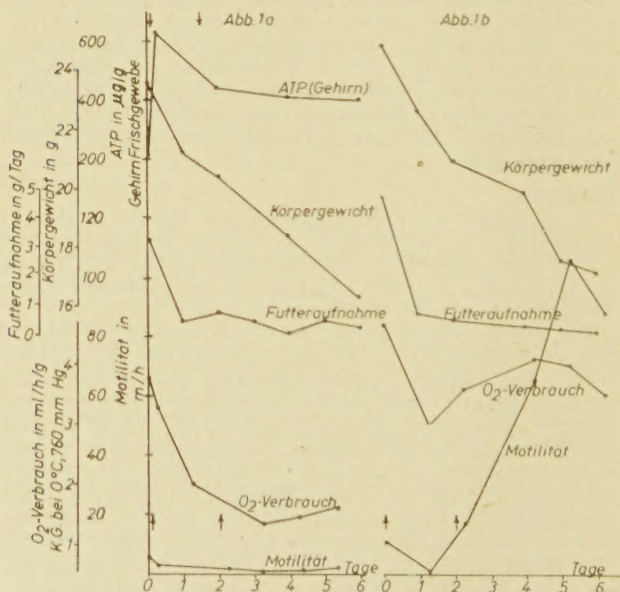


Abb. 1a u. b: Motilität, O_2 -Verbrauch, Futteraufnahme, Körpergewicht und ATP-Gehalt des Gehirns weißer Mäuse nach $2 \times 1 \mu\text{g}$ Reserpin/g. Zahl der Versuchstiere: Abb. 1a 36, Abb. 1b 7, ATP 108. : $1 \mu\text{g}$ Reserpin sc./g.

gen voll wirksam. Etwa 15–20% der von uns untersuchten Tiere zeigten nach den gleichen Reserpin-Gaben ein von dem in Abb. 1a dargestellten, abweichendes Verhalten (Abb. 1b). Auch bei diesen Tieren sinkt infolge Verweigerung der Nahrungsaufnahme das Körpergewicht stark ab. Doch geraten sie vom 3. Versuchstag an in einen starken Erregungszustand, der mit einer Steigerung der Motilität auf das 50- bis 100fache des Wertes einhergeht, der bei der Mehrzahl der mit Reserpin behandelten Versuchstiere beobachtet wurde. Mit dem Einsetzen der motorischen Erregung steigt der am ersten Versuchstag abgesunkene Sauerstoffverbrauch wieder an.

An 108 Tieren des gleichen Stammes wurde vor und nach zweimal $1 \mu\text{g}$ Reserpin/g — die 2. Injektion erfolgte 36 h nach der ersten — der ATP-Gehalt des Gehirns bestimmt. Er steigt schon innerhalb der ersten

6 h nach $1 \mu\text{g}$ Reserpin/g auf das dreifache des Ausgangswertes an und entspricht vom 3. bis 6. Versuchstag etwa dem doppelten Normalwert (Abb. 1a).

Der Einfluß des Reserpins (zweimal $1 \mu\text{g/g}$ im Abstand von 36 h) auf die Coenzym-A-Aktivität in Gehirn, Herz und Leber ergibt sich aus Abb. 2. Zu diesen Versuchen wurden Mäuse mit geringerer Empfindlichkeit gegen Reserpin verwendet. Deshalb sind Größe und Dauer der Abnahme des Futterverbrauches, des Körpergewichtes und der Sauerstoffaufnahme geringer.

Die Änderungen des Coenzym-A-Gehalts von Gehirn, Herzmuskel und Leber stimmen in qualitativer Hinsicht mit denen



Abb. 2: Motilität, Rektaltemperatur, O₂-Verbrauch, Futteraufnahme, Körpergewicht, Coenzym-A-Gehalt in Gehirn, Herz und Leber weißer Mäuse nach $2 \times 1 \mu\text{g}$ Reserpin/g. Zahl der Versuchstiere für die Coenzym-A-Bestimmungen 44, für die übrigen 25. : $1 \mu\text{g}$ Reserpin sc./sz.

des Futtermittelsverbrauches, der Sauerstoffaufnahme, der Motilität und der Rektaltemperatur weitgehend überein. Die statistische Auswertung der ATP- und Coenzym-A-Bestimmungen in Hirn, Herz und Leber der Kontrolltiere bzw. der mit Reserpin behandelten Tiere bringt die Tabelle.

Besprechung

Die gemeinsame Ursache der in Abb. 1 u. 2 dargestellten Funktions- und Stoffwechseländerungen ist wahrscheinlich in dem hemmenden Einfluß des Reserpins auf bestimmte Koordinationszentren des Gehirns zu suchen. Zwischen der sedativ-hypnotischen Wirkung des Reserpins und den beobachteten Änderungen bestehen vermutlich folgende Zusammenhänge: Die zentrale Hemmung der Spontanaktivität, der Nahrungsaufnahme und der Temperaturregulation führt zur Abnahme der Motilität, des Körpergewichtes, des Sauerstoffverbrauches und der Rektaltemperatur. Es ist anzunehmen, daß der Motilitätsverlust zusammen mit der zentralen Hemmung der Temperaturregulation zur Einschränkung aller Gewebsoxydationen führt, die in der starken Erniedrigung der Sauerstoffaufnahme ihren Ausdruck findet. Die Verweigerung der Nahrungsaufnahme scheint für die Abnahme des Sauerstoffverbrauches von untergeordneter Bedeutung zu sein, denn bei denjenigen Tieren, die nach Reserpin eine starke Erregung zeigten, stieg trotz fortgesetzter Nahrungsverweigerung mit der Motilität auch der Sauerstoffverbrauch wieder an. Eine Erklärung für die bei einem kleinen Teil der mit Reserpin vorbehandelten Tiere nach einer anfänglichen zentralen Hemmung aufgetretenen Erregung vermögen wir nicht zu geben. Es sei aber auf die von Rinaldi u. Himwich an Kaninchen nach großen Reserpin-Dosen im EEG beobachteten Weckphänomene hingewiesen, die für eine Erregung des aktivierenden, retikulären Systems durch größere Reserpin-Dosen sprechen. Aus dem Verhalten dieser Tiere ist weiter ersichtlich, daß Reserpin unabhängig von seinem Einfluß auf die Spontanmotilität, die für die Nahrungsaufnahme verantwortlichen corticalen und/oder hypothalamischen Zentren selektiv zu hemmen vermag. Die Abnahme des Coenzym-A-Gehalts in Gehirn, Herzmuskel und Leber wird die Folge der Senkung aller energieverbrauchenden Prozesse in diesen Organen sein. Nach Novelli u. Lipmann sowie Lynen u. Mitarb. steht der Coenzym-A-Gehalt in Beziehung zur Atemgröße. Steigerung der Gewebsoxydationen führt zur Zunahme der Coenzym-A-Menge und umgekehrt. Die Abnahme des Coenzym-A-Gehaltes unter der Wirkung von Reserpin könnte auch in der Nahrungsverweigerung begründet sein, die zu einem Mangel der für die Coenzym-A-Synthese notwendigen Vorstufen und Fermente führt. Die Änderung des ATP-Gehalts im Ge-

hirn nach Verabreichung von Reserpin beruht wahrscheinlich, ähnlich wie bei den Narkotica, primär auf der Herabsetzung der Neuronenaktivität, die eine Senkung des Energiebedarfes und damit des ATP-Verbrauches zur Folge hat. Eine Steigerung des ATP-Gehaltes über den Normalwert setzt des weiteren voraus, daß unter Reserpin-Wirkung die energieverbrauchenden Prozesse im Gehirn stärker gehemmt werden als die energieliefernden.

In einer früheren Arbeit (Heim, Leuschner u. Estler) wurde mitgeteilt, daß unter der mehrstündigen, zentral erregenden Wirkung von 2–5 μg Pervitin/g Maus die ATP- und Coenzym-A-Konzentration im Gehirn und der Coenzym-A-Gehalt des Herzmuskels proportional dem Grad der Erregung zunahm. Die Bestimmung des jeweiligen Erregungszustandes erfolgte, ähnlich wie in dieser Arbeit, durch Messung der Motilität, Atemfrequenz und des Sauerstoffverbrauches. Die Gegenüberstellung unserer Befunde über die Wirkungen des Pervitins einerseits und des Reserpins andererseits auf Funktions- und Stoffwechselvorgänge im Zentralnervensystem läßt vermuten, daß die Zunahme des ATP in der Erregung eine Anpassung an den gesteigerten Bedarf an energiereichen Phosphaten darstellt. Die Steigerung des ATP-Umsatzes unter Pervitin-Wirkung konnte von Palladine (1954) durch Bestimmung der Geschwindigkeit des Einbaus von P^{32} in das ATP des Kaninchenhirns nachgewiesen werden. Die Zunahme des ATP unter zentral depressiv wirkenden Mitteln dagegen wurde bereits als die Folge einer Abnahme des Energiebedarfes bei gleichzeitigem relativem Überwiegen der ATP-aufbauenden über die ATP-verbrauchenden Reaktionen gedeutet. Die gleichzeitige Zunahme der Coenzym-A-Aktivität und der ATP-Menge im Gehirn während der Erregung durch Pervitin läßt vermuten, daß die hohen Coenzym-A-Aktivitäten zur Bildung größerer ATP-Reserven im Gehirn, benötigt werden. Die gegenläufigen Änderungen der Coenzym-A- und ATP-Konzentrationen im Gehirn unter Reserpin-Wirkung deuten auf einen reduzierten Energiebedarf mit ATP-Zunahme hin, die als limitierender Faktor zur Senkung der Coenzym-A-Aktivität im Gehirn führt. In ähnlicher Weise werden die Zunahme des Coenzym A in Herzmuskel und Leber unter der Wirkung von Pervitin und dessen Abnahme in beiden Organen unter der von Reserpin als Anpassung der Coenzym-A-Aktivität an den gesteigerten bzw. verminderten Energiebedarf dieser Organe zu erklären sein.

Zusammenfassung:

Nach 2 μg Reserpin/g Maus sind Futterverbrauch, Körpergewicht, Sauerstoffaufnahme, Rektaltemperatur, der Coenzym-A-Gehalt des Gehirns, des Herzmuskels

und der Leber und bei der Mehrzahl der Versuche auch die Mortalität mindestens 5 Tage lang erniedrigt, während der ATP-Gehalt des Gehirns erhöht ist. Etwa 15% der Versuchstiere geraten 3 bis 4 Tage nach Verabreichung von Reserpin in einen Erregungszustand.

Nach den hier mitgeteilten und früheren, mit 1-Phenyl-2-methylaminopropan-HCl (Pervitin®) durchgeführten Versuchen, erhöht das zentral erregende Pervitin gleichzeitig die ATP- und Coenzym-A-Konzentration im Gehirn, während das zentral hemmende Reserpin zur Zunahme des ATP bei gleichzeitiger Abnahme des Coenzym-A-Gehaltes im Gehirn führt. Die Coenzym-A-Menge des Herzmuskels und der Leber ist während der Erregung durch Pervitin erhöht, unter der sedativ-hypnotischen Wirkung des Reserpins dagegen erniedrigt.

Summary:

Correlations between Function and Metabolism of the Central Nervous System following Application of Reserpin

Following injection of 2 μ g reserpin per g mouse a decrease of food consumption, body weight, oxygen uptake, body temperature and the coenzyme-A-content of the brain, myocardium and liver is observed as well as a decrease of mortality in the majority of experiments for at least 5 days, the content of adenosinetriphosphoric acid (ATP) of the brain being increased at the same time. About 15% of the experimental animals are in a state of irritation 3 to 4 days after application of reserpin. These experiments show together with the results of previous experiments with 1-phenyl-2-methylaminopropane-HCl (Pervitin®) that the central stimulant Pervitin will raise the ATP- and coenzyme A concentration in the brain. Simultaneously the central inhibitor reserpin will cause increase of ATP at the same reducing the coenzyme A content of the brain. The coenzyme A content of the myocardium is increased during stimulation by Pervitin, while it is decreased through the sedative hypnotic action of reserpin.

Literatur:

- Albaum, H. G., Noell, W. K. a. Chinn, H., Am. J. Physiol. 174, 408 (1953)
Bein, H. J., Experientia 9, 107 (1953)
Bein, H. J., Pharmacolog. Reviews 8, 435 (1956)
Bein, H. J., Gross, F., Tripod, J. u. Meier, R., Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953)
Bente, D. u. Itil, T., Arzneim.-Forsch. 4, 418 (1954)
Brodie, B. B., Pletscher, A. a. Shore, P. A., Science 122, 968 (1955)
Brodie, B. B., Shore, P. A. a. Silver, S. L., Nature 175, 1433 (1955)
Das, N. N., Dasgupta, S. R. a. Werner, G., Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 224, 248 (1955); Arch. int. Pharmacodyn. 99, 451 (1954)
Dasgupta, S. R. a. Werner, G., Arch. internat. Pharmacodyn. 100, 409 (1955)

- Dawson, R. M. C. a. Richter, D., Proc. Roy. Soc. B. **137**, 252 (1950)
- Döhring, H. J. a. Gerlach, E., Verhandl. Deutsch. Pharmakol. Ges., Freiburg 1957
- Eggleston, L. V. a. Hems, R., Biochem. J. **52**, 156 (1952)
- Feldberg, W. a. Mann, T., J. Physiol. **104**, 8 (1946)
- Feldberg, W. a. Sherhood, S. L., J. Physiol. **123**, 148 (1954)
- Gangloff, H. a. Monnier, M., Experientia **11**, 404 (1955)
- Heim, F., unveröffentlicht
- Heim, F. u. Haas, B., Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **226**, 395 (1955)
- Heim, F., Leuschner, F. u. Estler, K. J., Experientia **13**, 462 (1957)
- Holzbauer, M. a. Vogt, M., J. Neurochem. (1956)
- Hunter, E. E. a. Lowry, O. H., Pharmacol. Reviews **8**, 89 (1956)
- Kaplan, N. O. a. Lipmann, F., J. Biol. Chem. **174**, 37 (1948)
- Killam, E. K. a. Killam, K. F., J. Pharmacol. **116**, 33 (1956)
- Leuschner, F. u. Estler, K. J., Hoppe Seylers Z. **308**, 141 (1957)
- Lynen, F., Reichert, E. u. Rueff, L., Liebig's Ann. **574**, 1 (1951)
- McIlwain, H., Buchel, L. a. Cheshire, J. D., Biochem. J. **48**, 12 (1951)
- Novelli, G. D. a. Lipmann, F., J. Biol. Chem. **182**, 213 (1950)
- Palladine, A. V., Biochemia Nervoi. Systemi. Kiev. 1954; Wien. Klin. Wschr. **473** (1954)
- Palladine, A. V., In I. Abstracts of Reviews, XX. Internat. Physiol. Kongreß, Brüssel 1956
- Plummer, A. J., Eearl, A., Schneider, I. A., Trapold, I. a. Barrett, W., Ann. N.Y. Acad. Sci. **59**, 8 (1954)
- Richter, D. a. Dawson, R. M. C., Am. J. Physiol. **154**, 73 (1948)
- Rinaldi, F. u. Himwich, H. E., Ann. N. Y. Acad. Sci. **61**, 27 (1955)
- Schmidt, C. G., In Flaschenträger-Lehnartz: Physiol. Chemie II, 2a, 813—814 (1956)
- Schneider, J. A. a. Earl, A. E., Neurol. **4**, 657 (1954)
- Shore, P. A., Silver, S. L. a. Brodie, B. B., Science **122**, 284 (1955); Experientia **11**, 272 (1955)
- Skvirskaja, E. B. a. Silitsch, T. P., zit. nach A. V. Palladine in I. Abstracts of Reviews, XX. Internat. Physiol. Kongreß, Brüssel 1956
- Stone, W., Biochem. J. **32**, 1908 (1938); J. Biol. Chem. **135**, 45 (1940)
- Tripod, J., Bein, H. J., Meier, R., Arch. int. Pharmacodyn. **96**, 406 (1954)
- Weiskrantz, L. a. Wilson, W. A., Ann. N.Y. Acad. Sci. **61**, 36 (1955)

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger; Verlag Editio Cantor, Aulendorf i. Württ., Telefon 56; Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, Buchau a. F.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Quartal (3 Hefte) 10,50 DM zuzügl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 4,— DM zuzügl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich pro Jahr einschließlich Versand auf der Basis von 12 \$.

LEBENS LAUF

Ich, Walter Friedrich, bin geboren am 6. 7. 1934 in Kempten als Sohn der Zahntechnikermeisterseheleute Marie und Fritz Friedrich. Nach Absolvierung der Oberrealschule in Kempten am 13. Juli 1954 begann ich ab dem Wintersemester 1954/55 an der Universität Erlangen mein Studium als Zahnmediziner. Nach dem Wintersemester 1955/56 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung in Erlangen ab. Nach weiteren fünf klinischen Semestern beendete ich mein Studium am 18. Februar 1959 mit dem erfolgreichen Abschluß des zahnärztlichen Staatsexamens an der Universität zu Erlangen.

Erlangen, den 18. 2. 1959

